

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ для диагностики в онкогематологии



Широкий спектр антител для проточной цитометрии

- Формирование 6- и 8-цветных панели для диагностики лейкозов и лимфом и мониторинга минимальной резидуальной болезни
- Определение химерных белков при транслокациях
- Подсчет стволовых клеток для трансплантации
- Проведение иммунологических исследований



Реагенты для FISH /флюоресцентной гибридизации in situ/ Cytocell (Великобритания)

- Уникальный ряд определяемых хромосомных перестроек
- Реагенты полностью готовы к использованию
- Специальные наборы Multiprobe от Cytocell позволяют анализировать 8 перестроек на одном стекле



Реклама

Эксклюзивный дистрибьютор Cytocell (Великобритания) в России — компания «БиоЛайн»

ООО «БиоЛайн»

197101, Россия, Санкт-Петербург
Петроградская наб., 36 А
тел.: (812) 320 49 49,
факс: (812) 320 49 40
e-mail: main@bioline.ru, www.bioline.ru

Москва, тел.: (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: (343) 380 23 48
Нижний Новгород, тел.: (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: (863) 268 99 32
Казань, тел.: (843) 570 66 88
Владивосток, тел.: (924) 739 11 85

ДП «БиоЛайн Украина»
03062, Украина, Киев
пр.Перемоги, 67-D, офис 102
тел.: +38 (044) 200 89 37
факс: +38 (044) 200 89 20
e-mail: info@bioline.kiev.ua

Единый бесплатный номер сервисной службы для всех регионов России: 8 800 333 00 49

ГРУППА КОМПАНИЙ БИОЛАЙН

Мы делаем лабораторный мир лучше!

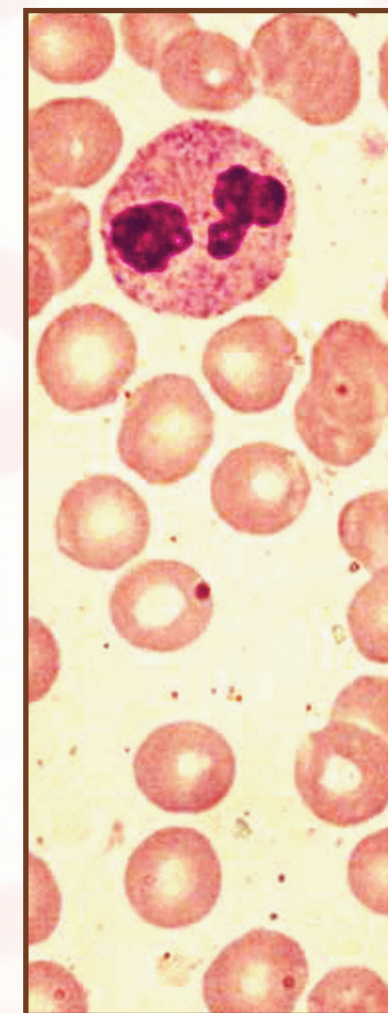


ISSN 0234-5730



ГЕМАТОЛОГИЯ и ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

Hematology and Transfusiology

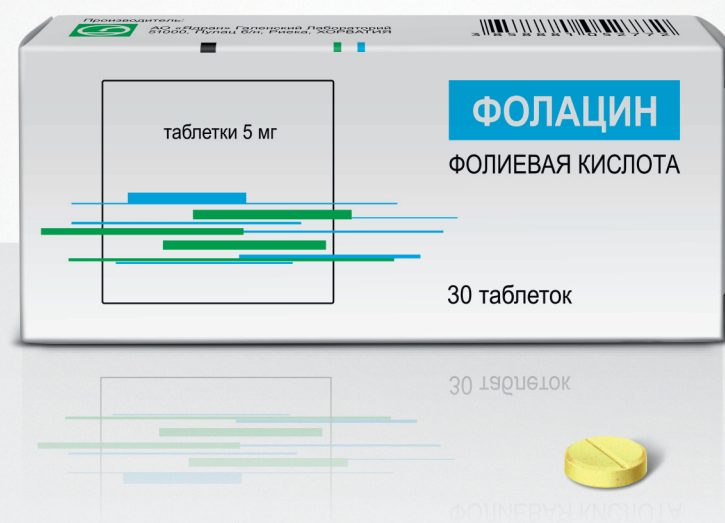


5' 2012

Издательство "МЕДИЦИНА"

Уникальная доза фолиевой кислоты

5 МГ в 1 ●



Показания к применению:
лечение и профилактика анемий на фоне дефицита фолиевой кислоты

- Высокая биодоступность – С_{max} в крови через 30 минут после приема.
- Удобная схема приема препарата.
- Произведен по стандартам GMP.

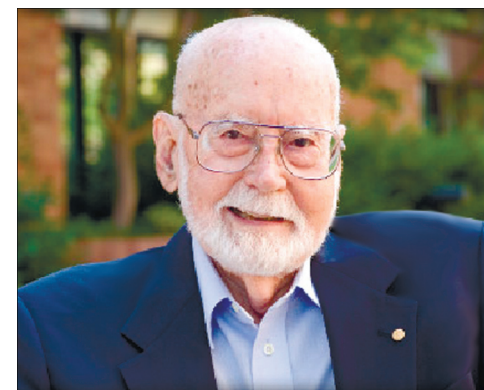


«ЯДРАН», российское представительство, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, офис 3, 30.
Тел./факс: [495] 970-18-82, 970-18-83. www.jadran.ru; e-mail: jadran@jgl.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Рег. уд ЛС-001513 от 10.08.2010. Реклама

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ЭДВАРДА ДОННАЛА ТОМАСА



Профессор Эдвард Доннал Томас (E. Donnall Thomas) — выдающийся ученый и врач мировой медицины — скончался 20 октября 2012 г. в Сиэтле (США). В 1990 г. он был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины совместно с профессором Джозефом Мюрреем (Joseph E. Murray) за пионерские работы по трансплантации почки и костного мозга.

Дон Томас родился в 1920 г. в сельской местности штата Техас. Его отец был врачом общей практики, мать — школьным учителем. В 1937 г. Дон Томас поступил в Университет штата Техас, где изучал химию. В 1943 г. получил степень магистра, тогда же начал работать лаборантом. Затем Дон Томас учился в Гарвардской медицинской школе (Бостон, США), где заинтересовался изучением заболеваний системы крови. Закончив университет, в 1946 г. он получил степень доктора медицины. После годовой стажировки в Гарвардском медицинском центре по гематологии и двухлетней службы в армии Дон Томас перешел в Массачусетский технологический институт, где занимался врачебной практикой под руководством доктора Джона Лоофборро (J. Loofborgow). С 1950 г. в течение двух лет работал в должности главного врача Медицинского центра в Бостоне.

В это же время доктор Джозеф Мюррей (Joseph E. Murray) работал в этом же Центре хирургом. Они стали друзьями и коллегами на протяжении многих лет, так как их объединял общий интерес к только что нарождающейся трансплантологии. Дон Томас был ассистентом у Питера Бент Бригама (P. Brigham), с которым они совместно лечили своего первого пациента с трансплантацией почки.

Интерес Дона Томаса к трансплантации костного мозга был основан на событиях, последовавших за окончанием Второй мировой войны, в которой впервые было применено атомное оружие. После создания атомной бомбы Правительство США (1945 г.) организовало в Национальном институте здоровья группу ученых, перед которыми были поставлены задачи изучения влияния ионизирующей радиации на организм человека и выработки соответствующих рекомендаций по противодействию влиянию радиации на людей, особенно при поражении кроветворной функции костного мозга.

Первым результатом проведенных исследований стало сообщение Леона Якобсена (L. Jacobsen) и соавторов, установивших, что при локальном облучении селезенки у мышей и последующем интраперитонеальном им же клеток необлученной селезенки наблюдается уменьшение смертности облученных мышей. Предложенная ими гипотеза состояла в том, что факторы, высвобождаемые клетками селезенки, стимулировали восстановление облученного костного мозга. Годы спустя эти работы привели к открытию эритропоэтина (Erslev, Adamson и др.).

В 1952 г. E. Lorenz, C. Congdon, D. Uphoff показали, что внутривенная инфузия костно-мозговой взвеси также может спасти смертельно облученных мышей и морских свинок. В 1955 г. J. Main и R. Prehn опубликовали данные о том, что у химерной мыши без осложнений приживляется кожный трансплантат, взятый у мыши — донора костного мозга. C. Ford в 1956 г. с помощью цитогенетических исследований доказал, что восстановление костно-мозгового кроветворения после перели-

вания донорской костно-мозговой взвеси происходит именно за счет клеток донора.

Дон Томас собрал воедино всю эту информацию и затем посвятил всю свою жизнь созданию и усовершенствованию метода трансплантации костного мозга сначала в эксперименте у собак, позже — первым в мире — у больных лейкемией. В своей статье «История трансплантации гемопоэтических клеток» (*A history of haemopoietic cell transplantation. Br. J. Haematol. 1999; 105(2): 330—9.*) Дон Томас описал, как медленно, осторожно и тщательно — шаг за шагом он шел вперед.

В 1955 г. он совместно с докторами Джозефом Ферребби (Joseph Ferrebee) и Тедом Грэмом (Ted Graham) в экспериментальных работах на мышах и собаках разработал и представил технологическую модель выполнения трансплантации костного мозга. Эти исследования заложили прочный фундамент для всех последующих работ, так как именно в них было сформулировано большинство современных основных понятий трансплантологии.

В 1963 г. по приглашению доктора Роберта Уильямса Дон Томас перешел в Университет штата Вашингтона в Сиэтле, где разработал концепцию Центра общественного здравоохранения Сиэтла, а также создал команду специалистов (врачей и медицинских сестер) по уходу за больными, находящимися в критических состояниях. Благодаря работе этой команды было доказано, что пациенты с тяжелыми формами острых лейкозов, апластической анемией или генетическими заболеваниями могут быть вылечены с помощью трансплантации костного мозга. Команда была удивительно самоотверженной и стабильной, несмотря на то что очень часто сталкивалась с проблемами, которые порой казались почти непреодолимыми.

В 1969 г. команда врачей во главе с Доном Томасом впервые в истории медицины провела пересадку костного мозга больному лейкемией, используя в качестве донора родного брата пациента. Спустя 8 лет они же осуществили первую в мире трансплантацию костного мозга от неродственного донора. Эти работы и сегодня позволяют спасать многие и многие жизни.

В 1975 г. Дон Томас возглавил Клинический центр в Онкологическом научном центре исследования рака им. Фреда Хатчинсона (Fred Hutchinson Cancer Research Center), в котором, не прекращая лабораторных и экспериментальных исследований на животных, решал основную задачу — расширение применения метода трансплантации костного мозга больным онкогематологическими заболеваниями.

В 1990 г. Дон Томас вместе со своим другом Джозефом Мюрреем удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины за разработку новых методов трансплантации тканей и органов. В этом же году он также получил Национальную медаль науки (США). В 2003 г. Д. Томас был в числе 21 лауреата Нобелевской премии, подписавшего Гуманистический манифест.

Дон Томас получил Нобелевскую премию в 1990 г. в возрасте 70 лет, но за несколько месяцев до этого он оставил врачебную практику. В течение последующих 10 лет он продолжал активную деятельность, читал лекции, проводил трижды в неделю клинические разборы в Fred Hutchinson Cancer Research Center. Он принимал самое активное участие в исследовании стволовых клеток. Дон Томас считал, что исследования стволовых клеток должны контролироваться учеными, а не политиками.

Необходимо отметить еще несколько ключевых факторов, способствовавших успеху Дона Томаса. Прежде всего он был полностью предан своему делу, верил в успех и упорно занимался интересующей его проблемой, несмотря на неудачи и критику того, что он подвергает своих пациентов большему риску. В одном из интервью Томас как-то сказал: «У меня есть 2 хороших качества. Первое — я упрям и всегда продолжаю работать. Второе — я умею находить нужных людей для совместной работы». И еще, у него было «секретное оружие» — постоянная поддержка и опора семьи: его жена Доротти всегда участвовала во всех его начинаниях и их трое детей: младший — Дон, занимающийся терапией, Джеффри, — бизнесом в Сиэтле, Элейн, преподающая в Университете штата Вашингтон (инфекционные заболевания), а также восемь внуков.



ГЕМАТОЛОГИЯ и ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОКТАБРЬ—ДЕКАБРЬ ТОМ 57

5' 2012

Журнал основан в январе 1956 г.

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС РЕДАКЦИИ:

107140, Москва,
ул. В. Красносельская, д. 17А, стр. 1Б

ОАО «Издательство "Медицина"»

ТЕЛЕФОН РЕДАКЦИИ:

Телефон 8-499-264-43-33

Зав. редакцией **М. Ю. Белоусова**

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел./факс 8-499-264-00-90

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Научный редактор **Г. М. Галстян**

Редактор **Е. С. Архангельская**

Художественный редактор
М. Б. Белякова

Корректор **В. С. Смирнова**

Сдано в набор 14.12.2012.

Подписано в печать 15.01.2012.

Формат 60 x 88 1/8

Печать офсетная.

Печ. л. 6,00.

Усл. печ. л. 5,88.

Уч.-изд. л. 6,1.

Заказ 547.

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

WWW страница: www.medlit.ru

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Подписной тираж номера 382 экз.

Отпечатано в типографии

ООО "Подольская Периодика",
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Каталог АО "Роспечать":

Индекс 71426 — для индивидуальных подписчиков

Индекс 72757 — для предприятий и организаций

Объединенный каталог "Пресса России":

Индекс 41284 — для индивидуальных подписчиков

Индекс 41289 — для предприятий и организаций

ISSN 0234-5730. Гематология и трансфузиология. 2012. Т. 57. № 5, 1—48.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **А. И. ВОРОБЬЕВ**

Зам. главного редактора **В. М. ГОРОДЕЦКИЙ**

БАРЫШНИКОВ А. Ю., БИРЮКОВА Л. С., ВАСИЛЬЕВ С. А.,
ВОРОБЬЕВ И. А., ГОЛЕНКОВ А. К., ГОЛОВКИНА Л. Л.,
ДОНСКОВ С. И., КОЗИНЦЕВ Г. И., ЛАЗАРЕНКО М. И.,
МАМОНОВ В. Е., МАСЧАН А. А., МИТЕРЕВ Г. Ю., ОСМА-
НОВ Е. А., РАГИМОВ Г. А., САВЧЕНКО В. Г., СУДАРИ-
КОВ А. Б., ТУПИЦЫН Н. Н., ФРАНК Г. А., ХВАТОВ В. Б.,
ХОРОШКО Н. Д., ЧЕРНОВ В. М.

Ответственные секретари:

ГАЛСТЯН Г. М. (трансфузиология),
ТРОИЦКАЯ В. В. (гематология)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АБДУЛКАДЫРОВ К. М., АФАНАСЬЕВ Б. В., БАХРАМОВ С. М.,
БЕРКОВСКИЙ А. Л., ГОЛОСОВА Т. В., ДЕМИДОВА И. А.,
ДОМРАЧЕВА Е. В., ДРИЗЕ Н. И., ЗАРЕЦКАЯ Ю. М., ЗУБАИ-
РОВ Д. М., ИДЕЛЬСОН Л. И., КАРЯКИН А. В., КАЛИНИН Н. Н.,
КОВАЛЕВА Л. Г., КРИВОЛАПОВ Ю. А., ЛУКИНА Е. А., МЕНДЕ-
ЛЕЕВА Л. П., МИСЮРИН А. В., НИКИТИН И. К., НОВАК В. Л.,
ПАРОВИЧНИКОВА Е. К., ПЕРЕХРЕСТЕНКО П. М., ПОСПЕЛО-
ВА Т. И., РУКАВИЦЫН О. А., САХИБОВ Я. Д.



СОДЕРЖАНИЕ

- Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., Магомедова А.У., Капланская И.Б., Барях Е.А., Ковригина А.М., Кременецкая А.М. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой 3–8
- Шпакова А.П., Булычева Т.И. История разработки и использования метода смешанной культуры лимфоцитов — MLC и его HLA-генотипическая значимость при подборе геноидентичного донора для трансплантации костного мозга (45 лет применения метода) 9–19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Рехтина И.Г., Левина А.А., Бирюкова Л.С. Значение провоспалительных и профиброгенных медиаторов в патогенезе повреждения почек при множественной миеломе 20–24
- Мамаев А.Н., Ефремова О.В., Елыкомов В.А., Костюченко Г.И., Косинова М.В., Волощенко Л.Г., Митрофанова Г.А. Маркеры тромбофилического состояния и особенности системы гемостаза при лечении хронического миелолейкоза иматиниб мезилатом 24–28
- Бельченко Д.И., Волкова О.В. Влияние острой кровопотери на костно-мозговое кроветворение у детей, больных хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой 28–31
- Накастоев И.М., Грачев А.Е., Гемджян Э.Г., Пантелеев М.А., Захарова Н.В., Ватагина Е.А., Кастрикина И.С., Погорелов В.М., Рыжко В.В. Изменения функциональных характеристик тромбоцитов при проведении инактивации патогенов в концентратах тромбоцитов (предварительное сообщение) 31–36
- Буланов А.Ю., Городецкий В.М., Щербак О.В., Рязанова И.Б., Судейкина Н.Н., Шулутко Е.М., Орел Е.Б., Васильев С.А., Данишян К.И., Гржимоловский А.В., Карпов Е.Е., Полянская Т.Ю. Тромбоэластографическая оценка системы гемостаза и эффективности ее стандартной коррекции перед оперативными вмешательствами у больных с заболеваниями системы крови ... 36–42

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Кузник Б.И., Левин Ю.М. Свертываемость и фибринолитическая активность лимфы 42–47

НЕКРОЛОГИ

- Памяти Евгения Алексеевича Селиванова 48
- Памяти Эдварда Доннала Томаса 49

CONTENTS

- Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Gemdzhyan E.G., Magomedova A.U., Kaplanskaya I.B., Baryakh E.A., Kovrigina A.M., Kremenetskaya A.M. Results of the 10-year experience gained in the treatment of patients with follicular lymphoma 3–8
- Shpakova A.P., Bulychyeva T.I. History of development and use of mixed lymphocyte culture and its HLA genotypical significance for selection of HLA identical donor for bone marrow transplantation: 45 years of the method application 9–19

ORIGINAL PAPERS

- Rekhtina I.G., Levina A.A., Biryukova L.S. The role of proinflammatory and profibrogenic mediators in the pathogenesis of renal involvement in multiple myeloma 20–24
- Mamaev A.N., Efremova O.V., Elykomov V.A., Kostyuchenko G.I., Kosinova M.V., Voloshchenko L.G., Mitrofanova G.A. Markers of thrombophilic status and the hemostasis system during imatinib mesilate therapy in chronic myeloid leukemia 24–28
- Belchenko D.I., Volkova O.V. Effects of acute blood loss on the bone marrow hemopoiesis in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura 28–31
- Nakastoev I.M., Grachev A.E., Gemdzhyan E.G., Panteleev M.A., Zakharova N.V., Vagina E.A., Kastrikina I.S., Pogorelov V.M., Ryzhko V.V. Changes in the platelet functional characteristics in platelet concentrates after inactivation of pathogens (preliminary communication) 31–36
- Bulanov A.Yu., Gorodetsky V.M., Shcherbakova O.V., Ryazanova I.B., Sudeikina N.N., Shulutko E.M., Orel E.B., Vasilyev S.A., Danishyan K.I., Grzhimalovsky A.V., Karpov E.E., Polyanskaya T.Yu. Thromboelastographic evaluation of the hemostasis system and efficiency of its correction before surgical interventions in hematological patients 36–42

REVIEW OF LITERATURE

- Kuznik B.I., Levin Yu.M. Lymph coagulation and fibrinolytic activity 42–47

OBITUARIES

- In memory to Evgeny Alekseevich Selivanov 48
- In memory to Edward Donnel Thomas 49

Журнал "Гематология и трансфузиология" входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, опубликованный в бюллетене ВАК Министерства образования и науки РФ.

Журнал "Гематология и трансфузиология" индексируется в следующих информационных системах: РИНЦ, Scopus, Excerpta Medica; Biological Abstracts; Chemical Abstracts; Index Medicus; INIS Atomindex (International Nuclear Information System); Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's International Periodicals Directory.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера, либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

© ОАО «Издательство "Медицина"», 2012

**ИТОГИ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ОПЫТА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ Фолликулярной
ЛИМФОМой**Е.С. Нестерова, С.К. Кравченко, Э.Г. Гемджян, А.У. Магомедова, И.Б. Капланская,
А.М. Ковригина, Е.А. Барях, А.М. Кременецкая

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Резюме. Представлены данные ретроспективно-проспективного анализа результатов терапии 82 больных фолликулярной лимфомой, получавших лечение в период с апреля 2001 г. по май 2011 г. в Гематологическом научном центре (Москва). Индукционные курсы проводили по программам R-CHOP, R-CVP, R-F(M)C. Анализ летальности позволил выделить две сравниваемые группы пациентов: 1-я — с генерализованным поражением без "bulky" ("bulky" — конгломерат лимфатических узлов размером более 7 см), 2-я — с генерализованным поражением и с "bulky" преимущественно в забрюшинном пространстве. Приведены сравнительные данные общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости этих групп: 5-летняя ОВ в группе с генерализованным поражением без "bulky" составила 98%, с генерализованным поражением и с "bulky" — 50%, 5-летняя БСВ — 58 и 42% соответственно. На основании проведенного клинико-статистического анализа выделена совокупность возможных факторов неблагоприятного прогноза течения опухоли. Предложен алгоритм лечения пациентов из группы высокого риска.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, bulky, R-CVP, R-CHOP, R-FMC

**RESULTS OF THE 10-YEAR EXPERIENCE GAINED IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FOLLICULAR
LYMPHOMA**E.S.Nesterova, S.K.Kravchenko, E.G.Gemdzhyan, A.U.Magomedova, I.B.Kaplanskaya, E.A.Baryakh, A.M.Kovrigina,
A.M.Kremenetskaya

Hematology Research Center, Moscow

S u m m a r y. A retrospective and prospective analysis of the therapy of 82 patients with follicular lymphomas was carried out. Induction courses were carried out by the R-CHOP, R-CVP, and R-F(M)C protocols. Analysis of mortality suggested distributing the patients into 2 groups: 1) with generalized involvement without bulky and 2) with generalized involvement with bulky formations in the retroperitoneal space. 5-year Total Survival (TS) in group 1 was 98%, TS in group 2 was 50%. 5-year event-free survival was 58 and 42%, respectively. Based on the clinical statistical analysis, the authors distinguished the sum of probable unfavorable prognostic factors. An algorithm for therapy of high-risk patients was suggested.

Key words: follicular lymphoma, bulky lymphoma, R-CVP, R-CHOP, R-FMC

Фолликулярная лимфома (ФЛ) (по классификации ВОЗ, 2008) [1] представляет собой группу лимфоидных опухолей, субстратом которых являются В-лимфоидные клетки центра фолликула (герминативного центра) — centroциты и centroбласты, имеющие тенденцию к нодулярному росту.

Заболевание впервые было описано в 1925 г. N. Brill и соавт. [2] (2 случая под названием "генерализованная фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов и селезенки"), хотя упоминалось и раньше M. Becker (1901), C. Foix, A. Roemmele (1912), E. Kettle (1920), E. de Jong (1921) [3]. D. Symmers в 1927 г. описал еще 3 случая, назвав заболевание "гигантской фолликулярной аденопатией" (цит по [4]).

Выделяют фолликулярный, фолликулярно-диффузный и диффузный характер пролиферации опухоли. В зависимости от доли centroбластов в гистологическом препарате биоптата опухолевого лимфатического узла выделяют следующие типы (градации) ФЛ: 1—2-й цитологический тип — менее 150 centro-

бластов на площади среза, равной 1,6 мм² (10 полей зрения большого увеличения (объектив ×40) площадью 0,159 мм²); 3-й цитологический тип — более 150 centroбластов на площади среза, равной 1,6 мм²; 3А тип — преобладают centroбласты, однако встречаются зрелые клетки (centroциты); 3В тип — centroбласты образуют опухолевые нодулы.

Морфологическая зрелость опухоли коррелирует с общей выживаемостью (ОВ) больных. Так, при зрелоклеточной ФЛ (1-й цитологический тип) 97% больных переживают 5 лет, 85% — 10 лет, 22% — 20 лет без лечения [5]. При 1—2-м цитологических типах ФЛ 10-летняя ОВ составляет 65% без лечения. ФЛ из цитологически крупных клеток (3-й цитологический тип) отражает стадию трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому (В-ККЛ) [1].

Опухолевые клетки ФЛ экспрессируют В-клеточные антигены CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, поверхностные иммуноглобулины, антигены герминативного центра — CD10⁺, BCL-2⁺ в центре фолликула. Маркер Ki-67 определяет пролиферирующий клеточный пул, свидетельствующий об агрессивном характере опухоли [6—11].

Ключевой механизм патогенеза ФЛ заключается в активации гена BCL-2, что приводит к гиперэкспрессии одноименного антиапоптотического белка.

Клетки фолликулярной лимфомы избегают гибели в результате генетической поломки, например транс-

Для корреспонденции:

Кравченко Сергей Кириллович, канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии и интенсивной терапии гематологических заболеваний с функциональной биохимической группой. ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.
Телефон: +7 (495) 613-24-46
E-mail: krav@blood.ru

локации t(14;18)(q32;q21) встречается у 90% больных ФЛ [1], в результате которой участок хромосомы 18, содержащий ген *BCL-2*, переносится на хромосому 14 или варианты транслокации t(2;18)(p12;q21) или t(18;22)(q21;q11). В результате происходит активация функции гена *BCL-2* и как следствие — гиперэкспрессия антиапоптотического белка *BCL-2*. Таким образом, опухолевая клетка приобретает "бессмертие".

Более чем у 90% больных на момент диагностики ФЛ, кроме маркерных транслокаций, выявляются вторичные хромосомные аберрации, роль которых в развитии опухоли не изучена, однако известно, что делеции 11q, 1p, 10q, 13q, 6q и 17p, трисомии 5, 7 и 12, полиплоидия, множественные хромосомные аномалии прогностически неблагоприятны [9].

ФЛ встречается в 20—30% случаев всех неходжкинских лимфом в США и Западной Европе [10]; составляет 70% случаев всех зрелоклеточных лимфом в Европе и Северной Америке [11].

Медиана возраста для женщин 54 года, для мужчин — 52 года. Соотношение мужчин и женщин — 1:1,5.

В связи с вариабельностью течения ФЛ и отсутствием надежных прогностических стандартизованных критериев в лечении заболевания окончательное решение в выборе тактики терапии в каждом конкретном случае принимает врач.

После выявления заболевания и установления диагноза возможна тактика наблюдения.

В качестве терапевтических подходов применимы лучевая терапия, иммунотерапия интерфероном, моноклональными антителами, радиоиммунотерапия, полихимиотерапия (ПХТ), трансплантация костного мозга (ТКМ) и стволовых клеток периферической крови (ТСКК).

При локальном процессе эффективно облучение вовлеченных зон в суммарной дозе 36 Гр. Большая масса опухоли является показанием к проведению системной химиотерапии (применяется по принципам лечения распространенных стадий), которая имеет преимущество перед лучевой терапией. Наиболее распространенными режимами ПХТ являются: монотерапия хлорбутином или циклофосфаном, полихимиотерапия курсами CVP, CHOP, FMC.

В выборе тактики лечения необходимо учитывать распространенность процесса (стадии I—II или III—IV), наличие или отсутствие симптомов интоксикации, количество экстранодальных очагов поражения, возраст (до 60 лет и старше), общее состояние и наличие сопутствующих заболеваний [12], морфологические особенности (градиация, характер роста), а также учитываются факторы неблагоприятного прогноза.

Международный прогностический индекс (МПИ) включает в качестве неблагоприятных 5 признаков: возраст старше 60 лет, повышение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 2 раза и более, 2—4-я степень общего состояния больного (по ECOG) [13], III—IV стадия болезни, наличие более одного экстранодального очага и/или вовлечение костного мозга. Он не применим к зрелоклеточным ФЛ, так как большинство больных пришлось бы необосно-

ванно отнести к группе высокого риска (и лишь 10—15% — к группе низкого риска).

В 2004 г. Ph. Solar-Celigny и соавт. [12] предложили упрощенную прогностическую модель — международный прогностический индекс ФЛ (FLIPI). Проанализировав 12 признаков (пол, возраст, В-симптомы, лимфоцитопению, тромбоцитопению, анемию, повышение содержания ЛДГ, стадию по Ann-Arbor, число пораженных нодальных и экстранодальных областей, поражение костного мозга, поражение селезенки), установили, что прогностически значимыми из этой группы являются 5 признаков: возраст старше 60 лет, III—IV стадия по Ann-Arbor, концентрация гемоглобина менее 120 г/л, число нодальных областей более 4 и повышение содержания ЛДГ. По количеству неблагоприятных признаков формируются три прогностические группы: низкого риска (0—1 признаков неблагоприятного прогноза), промежуточного риска (2 признака) и высокого риска (3 признака и более). В каждом конкретном случае врач самостоятельно принимает решение, использовать ли FLIPI при выборе тактики терапии или ориентироваться на другие клинические и лабораторные характеристики опухоли.

Тактика терапии на протяжении последних 10—15 лет основывалась на чередовании режимов химиотерапии, содержащих антрациклиновые антибиотики, алкилирующие агенты, винкоалкалоиды, глюкокортикоидные гормоны и аналоги пуринов.

Выбор лечения и время начала терапии определяют индивидуально для каждого больного. Принимают во внимание тот факт, что даже при распространенных стадиях заболевания до 25% случаев ФЛ имеют тенденцию к временной спонтанной регрессии размеров лимфатических узлов при волнообразном течении заболевания (при ФЛ с преимущественным увеличением селезенки после спленэктомии сокращение опухоли, а также при ФЛ с забрюшинной локализацией без наличия опухолевых конгломератов).

Как правило, химиотерапевтическими режимами в качестве 1-й линии терапии являются курсы по программе R-CVP или R-CHOP [14—16], а при недостаточной эффективности курсов или рецидиве ФЛ применяют флударабинсодержащие курсы — R-FMC [16—18]. Подобная тактика терапии, основанная на чередовании курсов лечения, включающих противоопухолевые препараты, не обладающие перекрестной резистентностью, нашла свое отражение в критериях Европейского сообщества медицинской онкологии (ESMO). Учитывая высокий риск развития угнетения кроветворения после флударабинсодержащих курсов и рецидивирующее течение ФЛ, применение данных курсов терапии в 1-й линии нельзя считать целесообразным [19].

Сочетание различных режимов ПХТ с ритуксимабом способствует увеличению доли ремиссий заболевания, ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) [20—25].

Проведение монотерапии ритуксимабом или монохимиотерапии (например, мелфаланом), а также радиоиммунотерапия — радиоиммуноконъюга-